

santé devaient en découler, ne faisait et ne fait aucun doute pour les hommes d'un monde et d'un peuple de solidarité luttant contre l'exclusion et pour l'humanisme.

La Faculté de Médecine d'Alger et la SETHS ont alors pris leur bâton de pèlerin pour présenter THS2 Alger au monde médical et au monde social et concocter un programme impliquant une vision scientifique, médicale et sociétale des problèmes qui nous réunissent aujourd'hui.

Ces problèmes sont particulièrement ardues et relèvent aussi d'un défi de solidarité qui ne réunit que les gens de bonne volonté : usage de drogues, addictions, sida, hépatites virales sont trop souvent encore marqués du sceau de la méfiance, voire de celui d'une franche hostilité de certains de nos contemporains.

A cette situation structurelle s'ajoute une autre difficulté : celle du racisme et de l'opposition entre les peuples : opposition entre les noirs et les blancs, méfiance des arabes à l'égard des européens et des européens à l'égard des arabes, opposition et méfiance basées sur le repli sur soi de l'homme et sur la recherche de sa seule satisfaction personnelle.

Ce double obstacle - intolérance et exclusion - a été rapidement levé : la solidarité entre les gens et la solidarité entre les peuples a vaincu et, très clairement, elle a fait définir qu'une personne infectée par le virus du sida a autant de valeur qu'un homme en bonne santé et qu'un belge a autant de droits et de devoirs qu'un algérien ou un burkinabé ; ainsi, tous les partenaires de THS2 Afrique parlent d'une même voix, en particulier les représentants des Etats algérien et français, les membres de l'Ambassade de France à Alger et les grandes organisations internationales comme l'OMS, l'ONUSIDA, l'UNICEF et le HCR. L'Afrique subsaharienne, l'Algérie et la France s'unissent aujourd'hui pour faire progresser partout la notion de santé et proposent à leur corps médical et médico-social de s'engager encore davantage dans cette voie.

Monsieur Jacques Chirac, Président de la République française, donnait récemment une interview à Impact Médecin Hebdo : "On ne demande plus seulement aux médecins de soigner et de guérir. On leur demande de partager les difficultés, de traiter les angoisses, de prendre en charge le vieillissement, de mettre leur art au service d'un confort de vie ou d'une demande sociale". Plus loin, il précisait : "La réalité financière n'est pas et ne peut pas être au cœur du métier médical, mais notre capacité collective à assurer la poursuite du progrès de la médecine et à garantir le maintien d'un égal accès aux soins repose en grande partie sur la manière dont nous saurons appréhender cette réalité financière".

Malgré cette réalité, Monsieur Jacques Chirac, le 1<sup>er</sup> décembre 1999, aux Etats Généraux des Elus Locaux Contre le Sida, répétait avec force : "Notre solidarité envers celles et ceux dont la vie se trouve tout à coup bouleversée par le sida doit aussi s'exprimer davantage en faveur des pays en développement, notamment en Afrique, où, comme le montrent les chiffres les plus récents, l'épidémie continue de progresser de façon dramatique ; cette évolution constitue pour la

communauté internationale, en cette fin de siècle, un grand défi. Seule une meilleure coordination mondiale des moyens, que la France propose à travers la création d'un fonds international de solidarité thérapeutique, permettra de l'enrayer".

Solidarité accrue envers les pays les plus touchés par le sida afin qu'ils accèdent eux aussi aux traitements les plus efficaces. Solidarité vis-à-vis des malades dans notre pays, souvent exposés à la précarité. Dans les deux cas, une même conception de l'homme et de sa dignité s'exprime".

Cette conception, c'est celle que nous tous, ici, partageons.

Le Président de la République Algérienne, Monsieur Abdelaziz Bouteflika, déclarait au journal Der Spiegel ce 14 mars : "Notre conception des droits de l'homme ne se limite pas, pour nous, à un concept basé essentiellement sur l'aspect politique. Nous ne pouvons concevoir les droits de l'homme ainsi, alors que des personnes meurent de faim et de soif et souffrent de maladies. Les droits de l'homme, c'est, en principe, le droit à une vie décente".

Et il poursuit : "Nous aspirons à un retour aux forums internationaux et à une participation à la vie communautaire internationale. Les idées que nous défendons maintenant et les mesures que nous décidons ne sont pas feintes ; elles émanent d'une volonté sincère d'opérer les changements nécessaires à l'entrée de l'Algérie dans le monde du progrès scientifique et technologique. Ceci ne saurait se réaliser sans l'établissement de la confiance avec nos partenaires".

Monsieur le Président, Messieurs les Ministres, Mesdames, Messieurs, je n'ai pas peur de vous affirmer que tous ceux qui sont ici aujourd'hui veulent participer aux progrès que vous appelez de vos vœux : ils travaillent dans ce sens depuis longtemps.

J'espère et nous espérons tous que les recommandations qui sortiront de THS2 Afrique Alger 2000 donneront des voies de réflexion et d'action pour que la santé, l'humanisme et la solidarité soient les principaux moteurs de notre prochain XXI<sup>e</sup> siècle.



Mr DJAMEL OULD ABBES, Ministre de la Solidarité Nationale et  
Mme Nicole MAESTRACCI, Présidente de la MILDY représentant le gouvernement français

## La coinfection par les virus de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine.



**Pr. Stanislas Pol,**  
**Service d'Hépatologie**  
**Hôpital NECKER**  
**149 Rue de Sèvres**  
**75015 PARIS**  
**Tél : 33.1.44.49.44.38**  
**Fax : 33.1.44.49.44.39**  
**e-mail: stanislas.pol@nck.ap-hop-paris.fr**

**L**es coinfections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont fréquentes puisque environ 30% des sujets infectés par le VIH ont des anticorps antiVHC. Grâce aux nouvelles multithérapies antirétrovirales, le pronostic de l'infection par le VIH s'est considérablement amélioré posant différemment que précédemment la question de la prise en charge de la coinfection par le VHC qui, jusqu'alors, n'était pour des raisons évidentes, que rarement prioritaire. Nous rappellerons les principales caractéristiques de la coinfection par le VIH et le virus de l'hépatite C puis nous discuterons de l'impact potentiel de ces nouvelles multithérapies antirétrovirale sur l'hépatite C.

### Interactions réciproques entre les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C

Les interactions réciproques entre les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C ont été largement étudiées avant la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales (1,2). On retiendra les points forts suivants:

1. En raison des voies de transmission communes, la coinfection VHC-VIH est fréquente : 9% en moyenne des malades infectés par le VIH avaient des antiVHC par les tests EIA de deuxième génération au début des années 90 ; cette fréquence atteignait 60 à 90% chez les hémophiles ou les toxicomanes par voie intraveineuse infectés par le VIH (1). Cette prévalence est en aug-

mentation puisque environ 30% des sujets infectés par le VIH ont aujourd'hui des antiVHC, suggérant non seulement une meilleure sensibilité des tests sérologiques de troisième génération mais aussi un meilleur dépistage, notamment des usagers de drogues.

2. La plupart des études n'ont pas montré d'influence significative de l'infection virale C sur la progression de l'infection VIH (3,4) mais ceci reste débattu : il a été suggéré que l'infection par le VHC pouvait accélérer l'évolution clinique de l'infection VIH (5) et qu'une infection par les génotypes 1 du VHC pouvait peut-être être impliquée dans l'aggravation de l'évolution de l'infection VIH chez des hémophiles coinfectés (6).

3. L'infection par le VIH entraîne des modifications des caractéristiques sérologiques de l'infection VHC (fréquence de 10 à 25% des tests RIBA indéterminés et de 10% de séroréversions, définies pas la négativation d'une sérologie anti-VHC antérieurement positive) (7). La recherche de l'ARN sérique du VHC par PCR peut donc être proposée chez les sujets infectés par le VIH ayant des facteurs de risques parentéraux.

4. L'augmentation usuelle de la réplication du VHC médiée par la coinfection VIH (1) rend compte d'une transmission materno-fœtale du VHC augmentée (8) et peut-être de l'aggravation des lésions hépatiques (9).

5. La coinfection par le VIH s'accompagne, en effet, d'une sévérité accrue des lésions anatomopathologiques hépatiques avec une évolution, non seulement plus fréquente mais aussi plus rapide, vers la cirrhose (10,11). Dans l'étude transversale de Soto et al. (10) ayant analysé 547 sujets infectés par le VHC, dont 116 étaient coinfectés par le VIH, le pourcentage de malades ayant une cirrhose 10 ans après la contamination virale C était de 14,9 % chez les malades coinfectés et de seulement 2,6% chez les sujets non infectés par le VIH (10). Dans notre expérience, ces fréquences sont respectivement de 22 et 11% (11). La durée moyenne de constitution de la cirrhose était de 6,9 chez les malades coinfectés et de 23,2 ans chez les sujets non coinfectés (10). La durée moyenne de constitution d'une cirrhose était respectivement de 19 et 14 ans chez les sujets contaminés avant l'âge de 40 ans (11). L'analyse modélisée de la progression de la fibrose montre une progression plus rapide chez les sujets coinfectés par le VIH (12).

6. L'efficacité du traitement par interféron- $\alpha$  de l'hépatite chronique C des malades infectés par le VIH a été appréciée de façon discordante, la réponse prolongée étant habituellement moins fréquente. Les discordances pourraient être liées notamment à l'absence d'analyse génotypique et à une variation de la réponse en fonction de la numération des lymphocytes CD4 (13).

7. L'impact de la coinfection par le VHC sur la survie des malades infectés par le VIH varie selon les études et les cohortes concernées. Dans une large étude française multicentrique incluant 17487 sujets infectés par le VIH, la mortalité liée à une infection hépatotrope, à une cirrhose et à un carcinome hépatocellulaire était faible, respectivement de 0,28%, 1,4% et 0,07% (14). A l'inverse, dans une cohorte d'hémophiles anglais dont on sait qu'ils sont majoritairement infectés par le VHC, la mortalité liée à une hépatopathie ou à un carcinome hépatocellulaire était respectivement 17 et 6 fois supérieure à celle observée dans la population générale ; elle était majorée en cas de coinfection par le VIH (15).

## Vers des modifications de la coinfection VIH-VHC à l'ère des multithérapies antirétrovirales ?

Plusieurs axes peuvent être pressentis mais demandent une confirmation sur de larges effectifs.

Surmortalité d'origine hépatique ? En raison de l'amélioration de la survie (16), on ne peut exclure que l'impact de l'infection virale C, encore minime, ne soit modifié en termes de morbidité et de mortalité: la mortalité liée antérieurement au VIH masquait la potentielle mortalité liée aux complications de la cirrhose dont l'incidence n'est que d'environ 5% par an (17).

Restauration immunitaire délétère ou amélioration liée aux multithérapies antirétrovirales ? La restauration immunitaire induite par la trithérapie pourrait majorer l'activité et/ou la fibrose hépatique liées au VHC. En effet, bien que les mécanismes par lesquels le VHC entraîne des lésions hépatiques ne soient pas clairement élucidés (18), il existe des arguments pour des mécanismes lésionnels immuno-induits tels que l'absence de corrélation entre la charge virale C et l'intensité des lésions hépatiques chez les sujets immunocompétents, l'existence d'hépatites sévères pouvant survenir au décours de chimiothérapies au moment du "rebond" immunitaire et surtout l'existence d'une corrélation entre l'infiltrat lymphocytaire (CD4 et CD8) intra-hépatique et l'activité des lésions hépatiques observées (19-21). Si la physiopathogénie de l'infection virale C est principalement immunoinduite, la restauration immunitaire liée à la trithérapie pourrait théoriquement aggraver les lésions histologiques chez les malades coinfectés. Des observations d'aggravation des lésions anatomopathologiques sous trithérapie ont ainsi été rapportées (22-24) mais aucune ne permet formellement d'affirmer que la trithérapie en est directement responsable. En effet, d'une part la coinfection seule est associée à une aggravation spontanée des lésions hépatiques (10), et d'autre part seuls les malades présentant des signes d'aggravation de l'atteinte hépatique ont fait l'objet d'une évaluation anatomopathologique dans les études préliminaires précitées.

A l'inverse le VHC, comme le virus de l'hépatite B et particulièrement en situation d'immunosuppression, peut être directement

cytopathogène et responsable d'hépatites fibrosantes cholestatiques (25). La trithérapie ne diminuant pas à moyen terme la replication virale C (26-27), il est improbable qu'elle ne diminue le risque de survenue d'un tel syndrome.

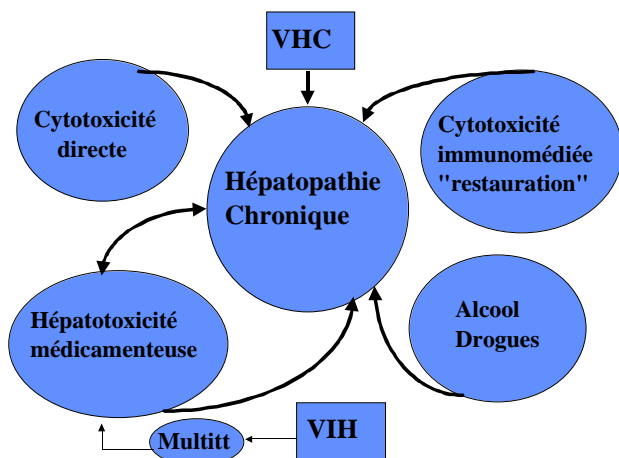
A l'opposé de ces suppositions, il a été suggéré dans une analyse rétrospective que les patients coinfectés traités par multithérapies pouvaient avoir une hépatopathie moins sévère que ceux traités par mono- ou bi-thérapie par analogues nucléosidiques (28). Ceci pose d'une part la question d'un éventuel effet antiviral C des multithérapies antirétrovirales (cf. supra), exceptionnellement rapporté, notamment avec le ritonavir (29); d'autre part celle d'un éventuel effet antifibrosant des multithérapies antirétrovirales qui reste à démontrer in vivo, même si certains résultats vont dans ce sens in vitro.

## Hépatites associées à un traitement anti-VIH incluant une antiprotéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

Les analogues nucléosidiques peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses rares mais parfois mortelles du fait d'une stéatose microvésiculaire témoignant d'une cytopathie mitochondriale. Les hépatites aux antiprotéases sont plus fréquentes et sont observées majoritairement chez des malades ayant une infection virale B ou C (30-34).

Dans une étude, une hépatite au ritonavir définie par une activité sérique des aminotransférases supérieure à 10 fois la normale (N) était notée chez 10 malades sur 141 (7%); neuf de ces 10 malades avaient une sérologie virale C positive et sept de ces 10 malades ne récidivaient pas leur hépatite après changement de l'antiprotéase (32). Dans un autre travail, une hépatite définie par une activité sérique des aminotransférases supérieure à 5 N était observée chez 3 malades sur 133 (2%), qui avaient au moment de l'hépatite une sérologie virale C positive; la survenue d'une séroconversion C chez 2 des 3 malades (la virémie C était rétrospectivement positive avant toute trithérapie) suggérait que ces hépatites pourraient être liées à la restauration immunitaire (33).

Ces hépatites aiguës, à côté du rôle de la restauration immunitaire, posent la question d'une toxicité hépatique intrinsèque des antiprotéases. Des hépatites aiguës chez des sujets coinfectés recevant un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase ont été rapportées, avec parfois des formes sévères, suggérant une hépatotoxicité médicamenteuse directe sans qu'on ne puisse exclure une exacerbation liée à la restauration immunitaire. Il reste à déterminer si ces hépatites aiguës s'accompagnent à moyen terme d'une détérioration anatomopathologique hépatique. On se pose enfin la question, notamment chez les hémophiles coinfectés, d'un "amorçage" médicamenteux de l'hépatite aiguë qui se pérennise secondairement malgré l'arrêt du médicament suspecté et qui peut être contrôlé par un traitement antiviral, alors qu'une hépatite au même médicament guérit intégralement à l'arrêt du produit chez un patient sans coinfection VHC.



Intrications des mécanismes d'atteintes hépatiques au cours de la coinfection VIH-VHC

## Autres toxiques et co-morbidités : la nécessaire abstinence d'alcool

On ne méconnaîtra pas la possibilité de "co-morbidités" chez les patients coinfectés, et notamment mais pas exclusivement chez les usagers de drogues. Un tiers des patients coinfectés a une consommation excessive d'alcool dont le caractère délétère, comme dans la population non infectée par le VIH (11), a été récemment souligné (12). L'abstinence d'alcool est nécessaire à la fois pour éviter une détérioration histologique mais aussi pour autoriser un éventuel traitement antiviral.

Les autres consommations médicamenteuses stupéfiantes (cocaïne, métamphétamine) ou thérapeutiques (psychotropes, notamment antidépresseurs) ont leur propre toxicité qui sera rappelée au patient et qui invite à une surveillance biologique et à une économie maximale des prescriptions.

## Trithérapie antirétrovirale et bithérapie interféron et ribavirine.

De larges études internationales viennent de confirmer la supériorité de la combinaison interféron-ribavirine sur l'interféron seul chez les sujets "naïfs" et chez ceux ayant rechuté à un premier traitement par l'interféron avec, en terme de réponse biologique et virologique prolongée, une efficacité 2 à 3 fois supérieure (35-37). Les facteurs virologiques prédictifs de réponse précédemment rapportés pour l'interféron seul sont identiques pour l'association thérapeutique interféron-ribavirine.

Si la ribavirine n'a aucun effet antiviral sur l'infection VIH (38), elle pourrait théoriquement modifier l'efficacité de certains analogues nucléosidiques en modifiant leur métabolisme. En effet plusieurs études in vitro ont montré que la ribavirine entraînait une inhibition de la phosphorylation de la D4T et de L'AZT (39). Nous avons récemment rapporté les résultats d'une étude préliminaire suggérant que la ribavirine n'induisait pas de modification statistiquement significative de la réplication du VIH chez des malades coinfectés recevant une thérapeutique antirétrovirale incluant l'AZT ou la D4T (40). Dans cette étude, la bithérapie interféron-ribavirine permettait en outre une réponse virologique primaire chez 40 % des malades (initialement non répondeurs à l'inter-

féron) et environ 15% de réponse prolongée. Deux sujets ont dû cependant ultérieurement cesser la ribavirine en raison d'une majoration de la charge virale VIH et d'une baisse de la numération des lymphocytes CD4 incitant à la prudence et dans tous les cas à la nécessité d'une surveillance régulière des interactions possibles à l'échelle individuelle.

## Conduite pratique

Dans l'attente des résultats de suivi de cohorte des malades coinfectés sous trithérapie, une surveillance biologique hépatique rapprochée doit être proposée chez les malades coinfectés recevant une trithérapie. En cas d'hypertransaminasémie importante sous antiprotéase, un changement d'antiprotéase (ou une prescription d'inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase) sera proposé et une biopsie hépatique discutée cas par cas particulièrement en cas de persistance des anomalies hépatiques. En cas de lésions hépatiques sévères (cirrhose active) chez un patient n'ayant pas reçu d'antiprotéases, un traitement préalable de l'hépatite C par interféron-ribavirine sera discuté si les paramètres immuno-virologiques de l'infection VIH le permettent. Chez les sujets coinfectés recevant de la ribavirine et de l'AZT ou du D4T, une surveillance étroite de la charge virale VIH s'impose.

## En résumé

L'hépatite C est une maladie potentiellement grave et les traitements dont on dispose sont efficaces. La combinaison ribavirine interféron permet une rémission virologique prolongée chez 40% des patients et les met théoriquement à l'abri de la cirrhose et de ses complications. Chez les non-répondeurs les études en cours testent l'efficacité de schémas thérapeutiques plus lourds ou utilisant des interférons à effet prolongé. Il est possible qu'un ralentissement de la vitesse de progression de la fibrose soit obtenu par l'interféron permettant de retarder la constitution de la cirrhose et d'attendre de nouveaux traitements. Les patients nécessitant impérativement un traitement sont ceux susceptibles d'avoir une évolution fibrosante, ceux ayant des manifestations extra hépatiques gênantes et ceux qui peuvent transmettre le virus. Le traitement doit être systématiquement discuté chez les patients coinfectés VIH et VHC.

	Sujets non infectés par le VIH	Sujets infectés par le VIH
<b>Prévalence accrue des Anti-VHC</b>	1%	9%
<b>Variations sérologiques</b>		
Tests Riba indéterminés	5%	10 à 25%
Séroréversions	0%	10%
<b>Augmentation relative de la réplication virale</b>	1	x 2 à 3
Transmission sexuelle	≈ 0%	3%
Transmission maternelle	< 5%	20%
<b>Cirrhoses fréquence accrue</b>	11%	22%
<b>et temps moyen de constitution réduit</b>	19 ans	14 ans

## Références.

1. Zylberberg H, Pol S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1117-25.
2. Vuiton DA, Chossegros P, Bresson-Hadni S, Delfraissy JF, Kirn A, Marcellin P, et al. Foie, voies biliaires et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 269-80.
3. Quan CM, Krajden M, Grigoriev GA, Salit IE. Hepatitis C virus infection in malades infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 117-9.
4. Dorruci M, Pezzotti M, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995; 172: 1503-8.
5. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, MichardiÈre R, Aho LS, et al. Does hepatitis C virus coinfection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected malades? *AIDS* 1998; 12: 381-8.
6. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus and immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164-8.
7. Chamot E, Hirschel B, Wintsh J, Robert CF, Gabriel V, Deglon JJ, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990; 4: 1275-7.
8. Giovannini M, Tagger A, Riberio ML, Zuccotti G, Pogliani L, Grossi A, et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990; 335: 1166.
9. Pol S, Lamorthe B, Trinh Thi N, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998; 28: 945-50.
10. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
11. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, et al. The natural history of parenterally-acquired chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 12-20.
12. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutelier A, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients. The Multiviric Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
13. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, et al. Efficacy and safety of alpha-Interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV-infected malades. *J Infection* 1995; 31: 9-13.
14. Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Cacoub P, Raguin G, Veyssier P, et al. (résumé). *Rev Med Interne* 1997; 18: 78S.
15. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350:1425-31.
16. Lipsky James J. Antiretroviral drugs for AIDS. *Lancet* 1996; 348: 800-3.
17. Serfaty L, Aumaitre H, ChazouillÈres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-40.
18. Gerber MA. Pathobiologic effects of hepatitis C. *J Hepatol* 1995; 22: 83-6.
19. Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, Rice CM, Wong J, Houghton M, et al. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997; 158: 1473-81.
20. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Di Perri G, Solbiati M, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996; 347: 92-93.
21. Ballardini G, Groff P, Pontisso P, Giostra F, Fransesconi R, Lenzi M, et al. Hepatitis C virus genotype, tissue HCV antigens, hepatocellular expression of HLA-A, B, C and intercellular adhesion molecules. Clues to pathogenesis of hepatocellular damage and response to interferon treatment in malades with chronic hepatitis C. *J Clin Invest* 1995; 95: 2067-75.
22. Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F, Landau A, Brechot C, Pol S. Rapidly evolving hepatitis C virus-associated cirrhosis in HIV coinfecting patient in relation to antiretroviral tritherapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1255-8.
23. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfecting malades on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998; 12: 116-7.
24. Pialoux G, Landau A, Eliaczewicz, Pol S, Carnot F, Poveda JD, Dupont B. Rapidly evolving hepatitis C virus infection in HIV coinfecting malades treated with HAART. 12Th World AIDS conference Geneve 1998. Abstract 22243.
25. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blanco G, Pol S. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 158-60.
26. Rutchmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH. Impact of treatment with human immunodeficiency virus protease inhibitors on hepatitis C viremia in malades coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998;177:783-5.
27. Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, Rouzioux C, Brechot C, Viard JP, Pol S. Anti-HIV tritherapy does not modify HCV replication in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1104-6.
28. Benhamou Y, Bochet M, DiMartino V, Colombet G, Thibault V, Bricaire F, et al. Anti-protease inhibitor therapy decreases the liver fibrosis progression rate in HIV-HCV coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 362A (Abstract).
29. Michelet C, Chaplain JM, Petsaris O, Arvieux C, Ruffault A, Lotteau V, Andre P. Differential effect of ritonavir and indinavir on immune response to hepatitis C virus in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999 Oct 1;13:1995-6
30. Bra N, Leaf HL, Wieczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS malades treated by indinavir. *Lancet* 1997 349: 924-5.
31. Carr A, Cooper D. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 340: 995-6.
32. Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B, Pena JM, Esteban-Calvo C, Frias J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected malades during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12: 1722-4.
33. John M, Flexman J, French MAH. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected malades with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289-93.
34. Michelet C, Chaplain JM, Petsaris O, Arvieux C, Ruffault A, Lotteau V, Andre P. Differential effect of ritonavir and indinavir on immune response to hepatitis C virus in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999; 13: 1995-6.
35. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 252: 1426-32.
36. Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WL, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
37. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefl J, Gordon SC, Trepo C, et. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1493-9.
38. Comparison of ribavirin and placebo in CDC groupe III human immunodeficiency virus infection. Spanish Ribavirin Trial Group. *Lancet* 1991; 338: 6-9.
39. Vogt MW, Hartson KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987;235:1376-9.
- Zylberberg H, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Pialoux G, Brechot C, et al. Ribavirin does not modify HIV replication in HCV-HIV coinfecting subjects under antiretroviral regimen. (Abstract) *Hepatology* 1998; 28: 479 A.

## Traitement de l'hépatite chronique B



**Pr Patrice COUZIGOU**  
Service d'Hépatologie Gastroentérologie  
Hôpital Haut Lévéque  
Pessac-Bordeaux

**L**e traitement de l'hépatite à virus B (VHB) vise d'abord à éradiquer la multiplication virale :

ADN du VHB non détectable en tenant compte de la sensibilité variable des techniques de détection : très grande sensibilité (technique PCR) sensibilité modérée (ADN branché) faible sensibilité (hybridation).

non détectabilité de l'ADN du VHB, s'associe souvent, de façon un peu retardée, une négativation de l'Ag Hbe (sauf en cas de virus mutant avec Ac anti Hbe déjà positif). L'apparition d'Ac anti Hbe est un peu moins fréquemment observée et signe une séroconversion en faveur d'un arrêt durable de la multiplication virale. La disparition de l'Ag Hbs est beaucoup plus rarement observée.

normalisation de l'activité sérique des transaminases est en faveur de la régression de l'hépatite. La biopsie hépatique permet d'évaluer l'évolution de l'inflammation et de la fibrose hépatique. A plus long terme, l'arrêt de la multiplication du VHB et la régression des lésions hépatiques pourront diminuer le risque de complications de la maladie hépatique et améliorer l'espérance de vie.

### Interféron et lamivudine ont prouvé leur efficacité

Les traitements ayant actuellement prouvé leur efficacité chez les malades ayant une hépatite chronique B sont l'interféron et un

analogue nucléosidique, la lamivudine (ou 3TC). D'autres thérapeutiques sont en cours d'étude dans des essais cliniques : autres analogues nucléosidiques, vaccinothérapie, molécules antisens, ribozymes...

L'interféron a été évalué dans de nombreuses études randomisées (1). Chez des malades traités de 3 à 6 mois, le pourcentage de négativation de l'ADN du VHB et de l'Ag Hbe est plus élevé de 20% chez les malades traités par rapport aux sujets contrôles, la négativation étant observée chez environ un tiers des malades traités. La clairance de l'Ag Hbe est maintenue dans 90% des cas après l'arrêt du traitement. La disparition de l'Ag Hbs est plus rare, étant observée dans 7,8% des cas contre 1,8% chez les contrôles. Elle pourrait être plus fréquente dans les années suivantes. Chez les malades au stade de cirrhose, l'espérance de vie des patients traités avec séroconversion est améliorée, et le risque de carcinome hépatocellulaire diminué (2,3,4).

Des critères prédictifs de bonne réponse ont été individualisés en lien avec l'existence pré thérapeutique d'une réactivité immunologique de l'hôte contre le VHB, bien qu'insuffisante pour éradiquer le virus : ADN du VHB sérique à des taux relativement faibles (< 200 pg/ml), augmentation de l'activité sérique des transaminases (> 245N). Une poussée cytolytique est observée chez les malades traités dans environ deux tiers des cas, en général pendant le traitement (5).

Chez les malades ayant une infection chronique à VHB avec anticorps anti Hbe positifs, (infection par un virus B mutant pré C), l'arrêt de la multiplication virale peut être obtenue par l'interféron, mais les rechutes à l'arrêt du traitement sont très fréquentes, conduisant à un traitement prolongé d'un à deux ans, voire davantage (6).

### Très peu d'effets indésirables généraux sous lamivudine

La lamivudine, analogue nucléosidique, inhibe la synthèse de l'ADN du VHB. Un traitement oral par 100 mg de lamivudine chaque jour pendant un an supprime la réplication du VHB (avec fréquente rechute à l'arrêt du traitement), normalise l'activité sérique des transaminases dans 40 à 70% des cas. La négativation de l'Ag Hbe survient dans 17 à 33% des cas avec une séroconversion (apparition d'anticorps anti Hbe) dans 16 à 18% des cas (7,8,9).

Une amélioration histologique est observée dans environ 1 cas sur 2. L'efficacité de la lamivudine sur la multiplication du VHB n'est que peu dépendante des variables pré thérapeutiques, au contraire de l'interféron. Cependant les mêmes critères pré thérapeutiques sont retrouvés pour la négativation de l'Ag Hbe et la séroconversion, essentiellement observée si les transaminases sont élevées à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale, en pré-traitement (10).

Ces résultats sont obtenus avec très peu d'effets indésirables généraux, au contraire du traitement par Interféron. L'effet indésirable majeur de la lamivudine est le développement de résistance et de mutations au niveau de l'ADN polymérase. Les mutations les plus fréquentes sont les mutations au motif YMDD (elle est observée dans près d'une fois sur 3 après un an de trai-

tement et dans environ 50% des cas après 4 ou 5 ans de traitement). Elle s'accompagne souvent d'une élévation de l'activité sérique des transaminases et d'une réascension de l'ADN du VHB au niveau sérique, bien qu'en général à des taux inférieurs aux taux pré thérapeutiques (11). Des complications cliniques peuvent survenir (12). La poursuite de la lamivudine est actuellement conseillée pour diminuer le risque de réapparition du virus sauvage. Cette attitude sera à réévaluer rapidement avec l'émergence d'autres thérapeutiques.

En cas d'efficacité de la lamivudine, avec négativation de l'Ag Hbe, la poursuite du traitement est en général conseillée jusqu'à l'obtention d'une séroconversion avec anticorps anti Hbe positifs. Après séroconversion et arrêt du traitement, le résultat est maintenu dans 90% des cas (13). L'association interféron lamivudine n'améliore pas le pourcentage de négativation de l'Ag Hbe mais cette combinaison thérapeutique augmente le pourcentage de séro conversion, en particulier en cas d'augmentation modérée des transaminases entre 2 et 5 fois la limite supérieure de la normale lors de l'initiation du traitement (14).

L'efficacité de la lamivudine est retrouvée chez les malades contaminés par le virus B mutant avec négativité de l'Ag Hbe. Après un an de traitement, deux tiers des malades ont une normalisation des transaminases et une négativation de l'ADN du VHB (recherchée par la technique d'ADN branché, moins sensible que la PCR). Les mutations YMDD sont observées dans 27% des cas après un an de traitement. Ces résultats sont analogues à ceux observés pour le virus sauvage. Il n'y a pas d'informations actuellement sur les résultats après l'arrêt de la lamivudine, ou au contraire en cas de traitement prolongé pendant plusieurs années (15).

### Le futur sous le signe des multithérapies

Chez les malades présentant une cirrhose compliquée, le traitement par lamivudine peut être efficace et parfois éviter la transplantation hépatique (16).

D'autres traitements sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques ou en développement pré clinique : analogues nucléosidiques, analogues nucléotidiques, vaccinothérapie, molécules antisens, ribozymes... Il est probable que le traitement futur de l'hépatite B sera la combinaison de plusieurs de ces thérapeutiques. Parmi ces traitements, l'adefovir, analogue nucléotidique, est l'objet d'études cliniques avancées avec une efficacité thérapeutique argumentée contre les souches virales résistantes à la lamivudine (17).

En pratique, avec les possibilités thérapeutiques actuelles,

- chez les sujets à transaminases normales, avec Ag Hbe positif, un traitement n'est pas recommandé.
- un traitement est à discuter en cas de positivité de l'Ag Hbe, de l'ADN du VHB, avec transaminases élevées : interféron ou lamivudine ou association interféron-lamivudine
- en cas de cirrhose compliquée, la lamivudine est indiquée, au contraire de l'interféron
- en pré et post-transplantation hépatique, la lamivudine est indiquée en cas de répllication pré-transplantation, avec associa-

tion post-transplantation à un traitement par immunoglobulines anti Hbs.

Mais le meilleur traitement reste préventif, avec la vaccination anti-hépatite B !

### Bibliographie

- 1 - Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B : a metaanalysis. - Ann. Int. Med; 1993, 119, 312-23
- 2 - Niederau C, Heintges T, Lange S et al Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa for chronic hepatitis B - N. Engl J Med 1996, 334, 1422-27
- 3 - Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE et al - Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa Gastroenterology 1997, 113, 1660-67
- 4 - Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al - Long term beneficial effect of Interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection - Hepatology 1999, 29,971-75
- 5 - Lok A, Ghany MG, Watson G, Ayola B - Predictive value of aminotransferase and hepatitis B virus DNA levels on response to interferon therapy for chronic hepatitis B. J. Viral Hepatitis 1998, 5, 171-78
- 6 - Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A et al - A randomized controlled trial of a 24 month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e Antigen in serum. Hepatology 1997, 26, 1621-25
- 7 - Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER et al - A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection N. Engl. J. Med. 1995, 333, 1657-61
- 8 - Nevens F, Main J, Honkoop P et al Lamivudine therapy for chronic hepatitis B. A six months randomized dose ranging study. - Gastroenterology 1997, 113, 1258-63
- 9 - Lai CI, Chien RN, Leung NWY et al - A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B - N. Engl. J. Med. 1998, 339, 61-68
- 10 - Chien RN, Liaw YF, Atkins M Pretherapy Alanine transaminase level as a determinant for hepatitis Be Antigen seroconversion during Lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B Hepatology 1999, 30, 770-774
- 11 - Malik AH, Lee WM - Hepatitis B therapy : the plot thickens Hepatology 1999, 30, 579-81
- 12 - Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al - Acute exacerbation and hepatitis B clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy Hepatology 1999, 30, 567-572
- 13 - Schiff E, Ciancara J, Kowdley K et al. - Durability of Hbe Ag seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and phase III trials. Hepatology 1998, 28, 163 A
- 14 - Schalm SW, Heathcote J, Ciancarra J et al - Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection : a randomized trial - Gut 2000, 46, 562-68
- 15 - Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/ hepatitis B virus DNA positive (precore mutant) chronic hepatitis B - Hepatology 1999, 29, 889-96
- 16 - Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B et al - Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B - Hepatology 2000, 31, 207-10
- 17 - Heathcote EJ, Jeffers L, Wright et al - Loss of serum HBV DNA and Hbe Ag and seroconversion following short term (12 weeks) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B: two placebo controlled phase II studies hepatology 1998, 28, 620 A

## Vivre avec les drogues



**Dr Pierre Zanger**  
Centre Monte Cristo, Laënnec, Paris

**C**elui qui s'adonne de manière répétitive à l'usage de drogues tente de réparer un dysfonctionnement psychique dont nous voulons aujourd'hui préciser la nature. La défaillance structurelle n'est caractéristique ni d'une névrose, ni d'une psychose, ni d'une perversion. Elle concerne de façon spécifique les imagos maternelles intériorisées par le sujet. Du moins est-ce une hypothèse de travail parmi d'autres que je propose après 5 ans d'expérience clinique de suivi d'inspiration analytique au Centre Monte Cristo, unité de Médecine des Addictions d'un service de Médecine Interne parisien.

Trois temps scandent au meilleur des cas la vie de nos patients : il y a avant l'addiction, il y a l'addiction elle-même puis, il y a le temps de l'insatisfaction et de la demande d'aide, troisième temps susceptible d'offrir à l'individu le choix de ce qu'il prend ou ne prend pas.

On retrouve certes bon nombre de signes d'analité tant dans la conduite que dans le discours de ceux qui sont dans l'addiction. Car qui dit contrainte de répétition dit aussi tentative apparemment vaine de maîtrise de nature obsessionnelle, c'est-à-dire de nature anale. De manière générale, le rapport de ces patients à l'argent est riche d'enseignement, et les notions de propreté ou de saleté qui sont les leurs ou qui sont celles de ceux qui stigmatisent les usagers de drogues méritent toute notre attention. Car les

conséquences qui en découlent sont décisives quant à l'élaboration du cadre par le psychanalyste en préambule à toute cure. Un exemple : faut-il oui ou non leur donner des feuilles de sécurité sociale ? Doivent-ils au contraire payer leur thérapeute pour ne plus avoir à payer leur dealer ? Pour ne plus avoir à payer de leur personne en termes de contaminations ou autres atteintes à leur santé ? Quelle attention prêter aux héroïnomanes affirmant prendre de la « blanche » pour pouvoir « faire le ménage chez eux », propos surprenant pour qui ne s'en tiendrait qu'à l'importante incurie de certains « junkies » ?

### Du côté de la constitution des images maternelles

On pourrait tout autant souligner chez ces sujets une oralité sans fin, sans faim. Toujours plus se remplir, maintenir perpétuellement la bouche ou les narines ouvertes et au besoin s'ouvrir à la shooteuse des pores supplémentaires, voilà qui évoque aisément ce qui caractérise la part buccale de la personnalité. Soit. Mais on ne peut se contenter de ces réflexions, car la problématique de la drogue traverse littéralement tous les orifices sus-mentionnés. Et si l'oralité nous semble ici déterminante dans la mesure où elle est au cœur de la relation mère-enfant, elle ne traduit pas pour autant la présence d'une organisation hystérique, pas plus que les signes d'analité ne sauraient être caractéristiques d'une personnalité obsessionnelle. L'hypothèse de la psychose est également insuffisante : bon nombre de ces patients se savent différenciés de leur mère. Ils ont simplement du mal à vivre avec comme ils ont peur de vivre sans. Par ailleurs, ils abusent tant de substances prohibées que de substances légales. Si ces patients étaient tous psychotiques, ça se saurait. Enfin la remarque est la même en ce qui concerne la perversion, bien que de nombreuses défenses perverses soient repérables dans le cadre des addictions. Alors ? Alors et c'est notre hypothèse, c'est du côté de la constitution des images maternelles que le sujet s'est construit dès sa plus tendre ou plus dure enfance que se trouvent des éléments de réponse.

#### Avant l'addiction

Je tiens ici, au préalable, à insister sur le fait qu'il s'agit des images maternelles inconscientes et non de la mère elle-même, de même que la fonction paternelle dépasse très largement la notion de père biologique. Qu'il soit donc bien clair que nous évoquons ici l'importance de la relation mère-enfant où se trouve déjà en germe la Loi paternelle, et qu'il ne s'agit en aucun cas d'un procès en Place de Grève de toutes les mamans du monde. Si le terme de dépendance est fréquemment utilisé, peu se soucient de savoir de quoi et de qui dépendent ces patients. Se dessine pourtant le portrait d'un maternage déstructurant. D'un maternage subi par le sujet et qui n'aurait tenu compte que des besoins physiologiques du bébé. Qui aurait par un déni massif